

Clopidogrel e inibitori di pompa protonica

Cesare Tosetti

Medico di medicina generale
Porretta Terme (BO)
Area Gastroenterologica SIMG

Recenti studi focalizzano l'attenzione sulla possibile interazione tra IPP e clopidogrel. Tuttavia, la loro analisi ci ricorda che nel caso di politerapie complesse e di associazioni di farmaci efficaci e potenti i rischi di effetti secondari e di interazioni sono rilevanti, e che l'approccio terapeutico dovrebbe essere il più possibile personalizzato su ogni singolo paziente

Sono stati pubblicati recentemente, quasi contemporaneamente, alcuni articoli su riviste prestigiose che pongono l'attenzione sulla possibile interferenza tra inibitori di pompa protonica (IPP) e clopidogrel. Il clopidogrel è un farmaco ad azione antitrombotica che interviene sull'attività piastrinica ed è sempre più largamente utilizzato, specialmente in associazione all'acido acetilsalicilico (ASA), nei pazienti ad alto rischio coronarico, in particolare dopo angioplastica con posizionamento di stent medicato e non medicato.

Recentemente l'AIFA ha modificato il modulo del piano terapeutico specialistico, che risulta tuttora necessario per la prescrizione a carico del Ssn, allargandone l'autorizzazione alla prevenzione secondaria dell'infarto miocardico e dell'ictus, qualora sussistano controindicazioni all'ASA o alla ticlopidina. Il clopidogrel è considerato incrementare il grado di gastrolesività dell'ASA, in particolare per complicanze gravi (emorragia digestiva e perforazione gastrointestinale), e per questo motivo spesso al paziente con indicazione alla doppia antiaggregazione ASA+clopidogrel viene prescritto l'uso di un IPP a scopo gastroprotettivo.

La gastrolesività del clopidogrel quando associato ad ASA è confermata anche dal più recente documento di consenso sull'argomento prodotto da un gruppo canadese costituito ad hoc, che ha affrontato specificamente l'argomento ASA+clopidogrel: "Il rischio di sanguinamento gastrointestinale è aumentato quando clopidogrel è prescritto con ASA rispetto al solo ASA (grado di evidenza B)" (*Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 481-96).

La gastrolesività dell'associazione ASA+clopidogrel non è attualmente riconosciuta dall'AIFA sufficientemente documentata per giustificare l'uso di un gastroprotettore (e quindi di prescrizione a carico del Ssn), tuttavia una buona parte di questi pazienti con doppia antiaggregazione possiedono motivi di aumentato rischio dal solo uso di ASA indipendentemente dall'associazione con clopidogrel, quali età avanzata (oltre 65 anni) o pregressa ulcera peptica.

Dalla recente letteratura

Sono due gli articoli estremamente recenti che evidenziano come l'aggiunta di alcuni IPP possa ridurre l'effetto del clopidogrel in questi pazienti, determinando un importante aumento degli eventi cardiovascolari che la somministrazione del farmaco tenderebbe a contrastare. Il primo ha studiato una coorte di oltre 5mila pazienti dopo un evento vascolare acuto, dimostrando un rischio aumentato nei pazienti che assumevano clopidogrel associato a IPP rispetto a quelli senza IPP (*JAMA* 2009; 301: 937-44). In particolare il rischio relativo risultava di 1.24 (IC al 95%: 1.08-1.41) per omeprazolo e 2.83 (IC al 95%: 1.96-4.09) per rabeprazolo, mentre non risultavano associazioni con pantoprazolo e lansoprazolo, prescritti in un numero più ridotto di pazienti.

Un possibile effetto negativo dell'omeprazolo sull'antiaggregazione piastrinica da clopidogrel è stato evidenziato da tempo, tuttavia è bene rilevare che i risultati di questo studio potrebbero essere stati influenzati dalle caratteristiche della popolazione studiata, che risultava più "patologica"

nel braccio con IPP (per frequenza di diabete, vasculopatie, BPCO, scompenso cardiaco, pregresso infarto), o per un effetto di falsa attribuzione iniziale di un dolore toracico a reflusso gastroesofageo, che portava alla prescrizione dell'IPP piuttosto che a una rivalutazione cardiologica.

Il secondo studio ha valutato il reinfarto in una coorte di oltre 13mila pazienti ultrasessacinquenni (*CMAJ* 2009; 180: 713-8). Anche in questo caso c'erano differenze tra il gruppo che ha ricevuto IPP associato a clopidogrel e quello con solo clopidogrel, con riferimento a frequenza di diabete, scompenso cardiaco, insufficienza renale, uso di farmaci ACE-inibitori e beta-bloccanti. Ancora in questo studio si è osservato un aumento di rischio di reinfarto nell'associazione tra IPP e clopidogrel (1.27 IC al 95%: 1.03-1.57) con l'esclusione del solo pantoprazolo. Questi studi presentano qualche punto debole, per esempio l'impossibilità di escludere l'assunzione da parte dei pazienti di prodotti da banco (incluso ASA), o una valutazione reale dell'aderenza alla terapia con IPP, tuttavia a questo punto è evidente che la complessità delle politerapie nei pazienti infartuati deve tenere in considerazione un ulteriore rilevante fattore: la possibile riduzione dell'effetto cardioprotettivo di clopidogrel da parte dell'IPP.

Vale la pena puntualizzare che non sembra essere dimostrato un effetto di classe. In ambedue gli studi il pantoprazolo (che non inibisce il citocromo P450 2C19) risulta estraneo all'effetto negativo, suggerendo ancora una volta che è possibile sfruttare ai fini clinici le peculiarità di diverse molecole all'interno della stessa classe.

Uno studio austriaco molto recente (*Am Heart J* 2009; 157: 148e1-e5) ha dimostrato, in soggetti sottoposti ad angioplastica, attraverso la misurazione test di reattività piastrinica, quali l'aggregometria e la misurazione della VASP (*vasodilator stimulated phospho-protein*), che l'assunzione di pantoprazolo o esomeprazolo non è associata alla riduzione dell'inibizione piastrinica da clopidogrel rispetto ai pazienti che non assumono IPP. Analogamente era già stato dimostrato che il lansoprazolo non modifica né la farmacocinetica né la farmacodinamica del clopidogrel e che il rialzo del pH gastrico dovuto all'inibizione farmacologica della secrezione acida non influenza l'inibizione piastrinica da clopidogrel (*J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-84).

I pazienti che assumono cronicamente ASA sono un problema dal punto di vista della prevenzione del danno gastrico, soprattutto quando è prescritto un FANS: in questo caso occorre bilanciare bene molte variabili tra cui la scelta del FANS, valutando la differente gastrolesività, il dosaggio, la possibile interferenza tra ibuprofene e ASA, nonché la necessaria prudenza nell'utilizzazione dei coxib in pazienti a rischio cardiovascolare. Le linee guida più recenti suggeriscono di stratificare i pazienti a seconda

del potenziale rischio di danno gastrointestinale e di quello cardiaco. Nei pazienti a rischio cardiaco medio o elevato, in cui generalmente è presente l'uso di ASA, è consigliato valutare attentamente l'opportunità di non utilizzare il FANS (usando farmaci ad azione antidolorifica) nel paziente ad alto rischio di complicanze gastroenterostinali, mentre nel caso di basso rischio gastrointestinale o quando è impossibile evitare il FANS, è consigliato l'uso di antinfiammatori meno gastrolesivi associati a IPP, senza trascurare la ricerca e l'eradicazione dell'infezione gastrica da *Helicobacter pylori*.

Se poi il paziente è in duplice antiaggregazione (come nel caso di ASA+clopidogrel) i problemi possono diventare davvero insormontabili. Non è attualmente raro neppure il caso di associazione tra ASA e terapia anticoagulante orale con dicumarolici, ed è importante considerare l'aumentato rischio di complicanze emorragiche in pazienti che assumono FANS associati a inibitori della ricaptazione della serotonina.

■ Considerazioni

Questi studi ci ricordano che ogni volta che maneggiamo combinazioni di farmaci efficaci e potenti i rischi di

effetti secondari e di interazioni sono molto rilevanti, e che ogni approccio routinario dovrebbe essere sostituito da una personalizzazione spiccata dei trattamenti.

Il dubbio è che l'attuale concezione delle linee guida potrebbe portare sempre più alla realizzazione di complessi protocolli costituiti da voluminosi dossier e misteriosi algoritmi, con gravi ripercussioni sugli aspetti legali. Conseguentemente, potrebbero aumentare i ricorsi a una medicina difensiva che comprende non solo una sovraesposizione farmacologica, ma anche l'utilizzo dei temibili moduli di consenso informato, con tutto quello che segue sulla burocratizzazione e sul rapporto medico-paziente. Al momento cogliamo l'indicazione a rivalutare attentamente le terapie di pazienti che assumono clopidogrel (attualmente in numero limitato), ponendo attenzione anche alla possibile utilizzazione di farmaci o sostanze suggerite dalla rete delle relazioni sociali, data la quasi totale assenza di dati sulla sicurezza dell'uso dei cosiddetti integratori in questi pazienti politrattati.

Bibliografia a pagina seguente

BIBLIOGRAFIA

1. Rostom A et al. Canadian consensus guidelines on long-term non steroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefit versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 481-496.
2. Ho PM et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-44.
3. Juurlink DN et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180:713-8.
4. Siller-Matula J et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148e1-e5.
5. Small DS et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-84.